

超越不确定因素

——保护位于正态分布曲线末端的人群

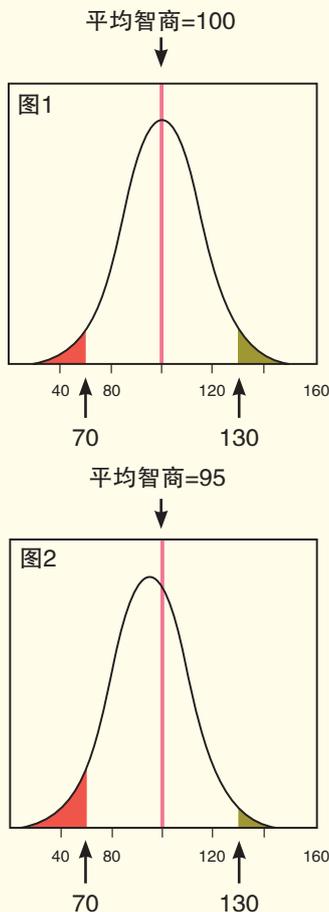


© 2012 Brian Stauffer

罗切斯特大学 (University of Rochester) 医学中心现任名誉教授 Bernard Weiss 早在 1988 年就计算得出，如果一个 1 亿人的假设人群，其平均智商降低 5 分，那么评分低于 70 这一需要接受辅助治疗的阈值的人数将从 600 万增加到 940 万。如图所示为统计学中的正态分布曲线，Weiss 的分析揭示了人群均值的移位会造成怎样的改变。在此例中指的是智商，但也同样适用于其他生理指标，如体重、胆固醇水平和注意力持续时间等，这些都可能会对某一社会群体造成非常严重的伤害。

然而，均值移位并非自然产生，其产生总有原因。例如，假设性的平均智商的降低可能是由于血铅水平的普遍升高所导致的，而平均体重的增加某种程度上可能是由于普遍的饮食改变或暴露于致肥胖原所致。而且，有些个体本身具有危险特质，使得他们对这些环境应激效应特别敏感。对这些极其易感的人群而言，正如 Weiss 计算结果所验证的，均值的转移可能会导致不利的后果。

为什么要关心均值的移位?



一个人智商损失5分可能会影响个体的生活品质，但是如果一个人群的平均智商降低5分，就可能对社会造成极大影响。为什么？根据www.ourstolenfuture.org的数据，部分内容以Weiss的早期研究为基础，其中的一个例子就为我们解释了其中的原因：

“想象一个未受影响的2亿6百万人群…其平均智商为100，标准差为15 [图1]。在该人群中，有6百万人智商超过130，6百万人低于70。平均智商降低5分将导致分布向左平移 [图2]。评分超过130的人数将减少360万，而低于70的人数将增加340万。”

换句话说，被归为“智力迟钝”的人数将增加57%，而被称为“天才”的人数将减少60%。

Figures adapted from Colborn et al. (1997)

如何识别并保护这些易感人群已成为环境风险评估领域的长期挑战。如今，风险评估人员已开始权衡来自基因组学、分子流行病学和其他领域的新数据，试图设定针对性的暴露限值，以保护特定人群。

这一问题类似于个性化医疗的讨论，科罗拉多州立大学主管研究的副校长、美国环境保护署（EPA）国家环境评估中心前主任Bill Farland说道。“不采用千篇一律的方法，我们能在多大程度上保护这些特殊人群呢？”他问道。“我们需要引入更多的学科知识对这一问题进行讨论，这也是该领域所面临的挑战。”

理解不确定系数

影响个体应对环境暴露的特定因素称为效应修饰因子。正如哈佛大学公共卫生学院环境卫生学教授David Bellinger所说，比如铅对儿童具有神经毒性，但其毒性也可能会由于其父母暴露于烟草而加重。Bellinger认为，铅和烟草暴露很可能会产生协同作用。

科学家们很早就认识到，效应修饰因子可对污染物的应答产生负面和正面的影响，例如，有证据显示，环境因素刺激可改善铅对儿童认知能力的影响。如今，科学家们已经越来越清楚地了解这些效应修饰的特定本质。“我们以前仅仅能确认效应修饰是否存在，而现在我们已经能够评估其在特定人群中的修饰效应程度了，”哈佛大学公共卫生学院的环境流行病学教授Joel Schwartz说道。

2012年4月18~19日，在华盛顿特区召开的、由美国国家科学院主持的一次会议中，如何更好地使效应修饰一体化成为该会议的一项重要议题。主持此次会议的Farland说，目前人们对该问题的观点存在异议，有些态度谨慎的人坚持认为唯有降低暴露水平这一种解决污染物对人体健康影响的办法，而另一些人则认为更好地理解和应用效应修饰因子可得出更具针对性的保护策略。

保护敏感人群的标准方法即是个体间差异的“不确定系数 (uncertainty factor, UF)”应用到以健康为基础的暴露限值计算中。若将UF设为10，那么假设参考剂量100 mg/kg/day将会降到10 mg/kg/day，因此，通过不确定系数的应用，可更有效地保护那些在较高暴露水平下可能产生不良影响的人群健康。

位于俄亥俄州辛辛那提的宝洁公司毒理学家和风险评估专家George Daston称，如若位于正态分布曲线末端的人群信息非常有限，风险评估人员会将不确定系数默认为10。“对文献的分析也支持这是一个保险的方法，因为在大多数情况下，应答的变异程度低于默认系数所允许的程度，”他说道。

“[不确定系数]允许我们假定应答的变异范围，”Farland补充道。“但在某些情况下，它们是不够的，而在其他情况下也可能过度。”

据Schwartz所称，已知效应修饰的数量及其多样性在不断增长。其中一些是社会文化因素。例如，一项研究显示，对于新罕布什尔州贫民区的非洲裔难民来说，在他们的原产地根本就不存在铅中毒，因此很难理解降低铅暴露对于保护他们孩子健康的重要性。还有一些效应修饰因素是遗传性的，如谷胱甘肽-S转移酶基因变异可

升高人体对大气污染物的敏感性。另有一些效应修饰因素是医学性的——比如，在悬浮颗粒物浓度较高的情况下，糖尿病病人发生心脏病的风险将升高。

Bellinger认为，应该单独评估一种污染物的效应修饰，由此才能定义其在不同人群中所产生的效应，比如具有遗传易感风险的人群，或发病人群，或存在心理社会应激的人群。然后，每项研究结果可被归入用于区分不同风险水平的交互模型中。

“效应修饰评估应该用于引导研究设计，” Bellinger说道。“就目前而言，对潜在效应修饰的分析通常被附加在主要研究分析最后，以观察其是否能够解释主要关注点的风险因素和健康结局之间无法解释的变异性。”

保护敏感人群

Bellinger承认，独立评估效应修饰因子需要占用大量资源。但是他认为，过于简单的评估方法可能无法精确捕捉到暴露对不同人群的影响。Schwartz也同意这一看法，并指出他认为风险评估人员需识别最易感人群，然后量化他们附加的风险水平，从而使决策者能够做出合理的管理决策。

Schwartz称，美国EPA、清洁空气科学咨询委员会 (CASAC) 和白宫就EPA的地面臭氧标准是否应该修订，以及修订中是否应该考虑修饰因子的影响存在分歧。现行的8小时地面臭氧标准为75 ppb，但越来越多的证据表明，臭氧浓度低于75 ppb也可对某些人群造成伤害，由此CASAC再三敦促EPA将标准降至8小时平均浓度60~70 ppb。作为此推荐值的基础，CASAC将大部分人群，即儿童、老年人以及患有慢性肺病的人群定为臭氧健康效应的“固有易感人群”。

2011年7月，EPA在其最终的臭氧标准修订稿中，向管理和预算办公室提出了70 ppb浓度的推荐值，但是在2011年9月2日，面对处于经济衰退时期（这一改变导致许多国家退出“清洁空气法”）来自政界的普遍反对声，奥巴马总统指示EPA撤回此项更严苛的标准。而EPA将在2013年重新考虑此标准的修订。

据Schwartz称，有证据表明当臭氧浓度显著低于现行标准的情况下，黑人、妇女以及哮喘或房颤患者的死亡风险较高。“问题是，我们是否愿意在所设立的标准中，置小部分人群于不顾，任由其处于高心脏病发病率或高死亡风险之中？” Schwartz问道。“我们可以证明这些敏感人群确实存在风险，但是要说服人们花费数十亿来避免该风险并不容易。”

对于这点，Weiss则认为，更严格的环境标准能够产生巨大的经济效益。他引用了一项EPA的研究，指出逐步淘汰含铅汽油所带来的效益超出了其成本的10倍（用智商的提高所获得的终身效益来衡量）到1倍（用心血管疾病发病率的降低所节省的医疗费用作为计算依据）。

此外，Farland指出，从经济学角度来看，保护所有的个体

是不可能的。决策者要么可以针对最易感人群采取干预政策，尝试“砍去分布曲线尾部”，要么可以通过降低暴露标准或禁止化学物的商业流通来“改变曲线”，他说道。

“你想要确认的是你正在保护百分之九十或百分之九十九的人群，而对于剩下的人群，重要的是要让他们理解什么因素会对他们的易感性产生影响，” Farland解释道。“例如，进行慢跑运动的哮喘患者应该意识到，如果他们在空气质量较差的天气外出锻炼，可能会存在潜在哮喘发作的风险。”

Daston也同意该观点，认为如果能够为特殊敏感人群制定风险缓解政策，那也许就不需要降低全人群的暴露限值。举例来说，先天性苯丙酮尿症患者无法分解一种叫苯丙氨酸的氨基酸，如果这种氨基酸在体内累积到一定量可对这些患者的健康造成不利影响。苯丙酮尿症患者如食用阿斯巴甜这种含有苯丙氨酸的人工甜味剂，就会产生毒性反应。如果知道自己患有这种疾病，他们应避免食用含有阿斯巴甜的食物，而对于其余的人，这类物质是安全的，”他阐述道。“但是如果如果没有特定的方法来限制敏感人群的暴露，则必须制定暴露限值以保护这部分人群的健康。”

是否需要修订？

然而，美国国立环境健康科学研究院（NIEHS）风险及综合科学中心主任William Suk说道，最新的研究观察和进展最终迫使我们对整个风险评估框架进行调整。Suk认为，该框架实际上已有数十年没有修改过了，而随着不确定因素的增加（例如，应用于儿童风险特定案例的评估，或是在动物毒理学研究中存在的种间变异问题，或观察到有害效应的最低剂量与未观察到有害效应剂量间的差异），该风险评估框架的实用性终会降低。

“我们应该如何处理所有这些新的风险因素呢？”他问道。“这正是我们如今所面临的挑战。这是非常棘手的问题。因此，我们不得不通过更全面的方法来处理这一问题。”

Farland说风险管理政策的调整应当将危险度教育纳入其中，要强调将风险降到零这一目标是不可能实现的，人们可以且应该采取措施以确认他们本身，或他们的家人受到保护。他说，“管理者应在法律约束范围内，尽其最大努力来保护公众，而民众也能通过此项调整受到保护。”

Charles W. Schmidt，硕士，来自缅因州波特兰市的一位获奖科普作家，为《探索杂志》（*Discover Magazine*）、《科学》（*Science*）和《自然医学》（*Nature Medicine*）撰稿。

译自EHP 121(1)A:26-A29 (2013)

翻译：张蕴晖

*本文参考文献请浏览英文原文

原文链接

<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.121-a26>